

专题——缺血性脑血管病中医药防治研究方法学及效应评价

中药有效组(成)分配伍的研究进展与述评

邓常清 黄小平

(湖南中医药大学,长沙,410208)

摘要 文章分析了当前中药有效组(成)分配伍研究中的2种模式中药有效组(成)分直接配伍模式和基于方剂药效的中药有效组(成)分配伍模式的研究进展,指出中药有效组(成)分配伍研究模式是当前方剂药效物质和配伍原理研究的一条重要途径,它对于研制成分相对清楚、作用机制明确的创新型中药有效组(成)分配伍复方药物具有重要的意义。指出了当前中药有效组(成)配伍研究中存在的问题,认为加强方剂配伍理论和药理机制对中药有效组(成)分配伍研究的指导、加强从经典有效的方剂中进一步寻找中药有效组分和进一步开展多学科协作,寻找适合中药有效组分配伍研究的模式和方法是发展中药有效组(成)分配伍研究的重要途径。

关键词 中药;有效组分;有效成分;配伍

Research Progress and Review on Combination of Effective Medicinals of Chinese Materia Medica

Deng Changqing, Huang Xiaoping

(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract This paper analyzed the research progress of combination of the effective medicinals of Chinese Materia Medica(CMM) including both the direct combined form and the combination form based on the prescriptions efficacy, to point out CMM effective medicinals combination model is an important way for the studies on pharmacological effect substances and combination theories of prescriptions, which would be of great significance for creating a new combination of effective CMM that is relatively specific, the mechanism is clear. This paper clarified the problems existing in the research, strengthened the combination theories and pharmacological mechanisms of CMM to guide the effective medicinals combination study. It is also pointed out that effective components or ingredients of CMM from the classic prescription, multidisciplinary collaboration, researches for appropriate patterns and methods for the study of effective medicinal combination would be important ways to develop medicinals combination.

Key Words Chinese Materia Medica(CMM); Effective components; Effective ingredients; Combination of medicinals

中图分类号:R282.7 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.04.001

方剂是在中医药理论指导下,根据中药配伍规律和疾病辨证论治的原则,将中药进行配伍组方,从而达到防治病证的目的。千百年来,中药方剂对中华民族的健康作出了重大的贡献。传统的方剂配伍形式是饮片配伍,这种按君臣佐使原则进行的配伍形式对中医临床实践具有普遍的指导意义。但传统的饮片配伍由于组成药物成分复杂,机制难以说明,限制了方剂的应用,也不太容易被现代社会普遍接受。因此,进一步开展方剂配伍的药效物质和配伍

原理研究,可望研制出药效物质相对清楚、病证针对性强、作用机制明确的中药。中药有效组(成)分配伍研究模式的提出为实现这一目标提供了一条行之有效的途径。

1 中药有效组(成)分配伍模式的研究现状

中药有效组(成)分配伍模式是以中医药理论为指导,遵循传统方剂配伍理论和原则,针对有限的适应病证,利用中药中组(成)分明确、药理作用清楚的生物活性成分,研究具有某一特定功效的中药

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81473581;81573875);湖南省高校创新平台开放基金项目(编号:11K050;14K068);湖南省科技厅一般项目(编号:2014SK3001);湖南省中医药管理局重点项目(编号:201301;201508);中医内科重大疾病防治及成果转化省部共建教育部重点实验室开放课题(编号:ZYNK201405);“中西医结合防治心脑血管疾病的相关基础研究”湖南省高校科技创新团队;“中医药防治心脑血管疾病基础研究”湖南省自然科学创新群体基金

作者简介:邓常清(1963.02—),男,医学博士,教授,研究方向:防治心脑血管疾病中药及复方的药效物质和配伍原理研究,E-mail:dchangq@sohu.com

通信作者:黄小平(1974.02—),女,副教授,硕士研究生导师,心脑血管疾病防治的应用基础研究,Tel:(0731)88458258,E-mail:jialeliu@hotmail.com

有效组(成)分配伍组方^[1]。与传统的饮片配伍相比,中药有效组(成)分配伍组方的功效虽不能完全等同于饮片配伍,但这一模式在研究方剂配伍的药剂物质和配伍原理方面仍有不可比拟的优点:一是可望研究出成分清楚、作用明确、质量可控的中药有效组(成)分配伍复方,这种复方可作用于多个靶点,起到协同增效的作用,容易被现代国际社会广泛认同。二是可根据特定的治疗目的,研究针对性强的高效中药有效组分配伍复方,克服饮片配伍作用不强、针对性差等缺点。目前,中药有效组(成)分配伍的研究已取得了初步的成绩,主要有以下2种研究模式。

1.1 中药有效组(成)分直接配伍模式 近20年来,中药化学研究已揭示了大量中药的有效成分或有效组分,也初步证实了这些有效组(成)分的药理效应。这为我们进行有效组(成)分的配伍研究奠定了坚实的基础。因此,我们可以在中药组(成)分药理作用的基础上,以方剂配伍理论和原则为指导,根据疾病的病理生理机制和治疗靶点,选择合适的中药有效组(成)分进行配伍研究,目的是起到增效减毒作用,从而形成新的组分配伍新药^[2]。这种模式包括经典药对中药物的有效组分配伍、功效相似的中药有效组分配伍、单个药物中有效组(成)分配伍、标准物质组分配伍等多种形式。如:采用局灶性脑缺血模型,研究了三七总皂苷(PNS)和淫羊藿苷(ICA)配伍的抗脑缺血作用,发现PNS和ICA1:4配伍时可协同抑制脑缺血后海马CA1区神经元损伤,对抗氧化应激损伤^[3]。丹参酮IIA与丹皮酚配伍(1:3)能明显改善神经功能评分,降低脑梗死体积、含水量,对大鼠脑缺血的保护作用最佳^[4]。由淫羊藿的有效组分淫羊藿苷、黄芪的有效组分黄芪甲苷、葛根有效组分葛根素按3:2:2比例配伍,可改善Alzheimer病转基因动物模型的学习和记忆功能,减轻大脑皮质神经纤维缠结、老年斑及神经元水肿变性等改变^[5]。张建文^[6]等将丹参水溶性组分(DSA)、山楂水溶性组分(SZA)及丹参脂溶性组分(DSL)进行配伍,研究其抗动脉粥样硬化(AS)的作用,发现三者配伍对AS均有降脂、抗氧化、改善内皮功能及抗炎等作用,不同配伍其作用的侧面不同。黄芪-丹参药对提取物1:1配伍后左室内压曲线最大上升和下降速率($\pm dp/dt$)、心脏左室收缩压(LVSP)均明显升高,并降低心肌组织中蛋白激酶D1表达^[7]。钩藤总生物碱配伍莱菔子水溶性生物碱对高血压大鼠模型有明显降压作用,并且可降低

高血压大鼠模型血管性血友病因子(vWF)、内皮素-1(ET-1)、细胞间黏附分子1(ICAM-1)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)和P选择素(P-S)水平,二者配伍具有良好的降压和血管内皮保护效用^[8]。钩藤总生物碱、芥子碱硫酸盐配伍后,具有保护TNF- α 致血管内皮细胞炎症反应的作用^[9]。丹参总酚酸与三七总皂苷均可减轻缺氧复氧导致的心肌细胞凋亡并改善心肌细胞的能量代谢,配伍后作用更为明显,提示二者配伍具有协同增效作用^[10]。也有人从药代动力学角度研究了中药有效组分配伍协同增效的作用机制。如丹酚酸与三七总皂苷配伍后,四种丹酚酸的血浆蛋白结合率均有所增加,并且它们的消除半衰期延长,丹酚酸能够比单独用药时保持更高的血药浓度^[11]。有人研究了白芷有效组分对延胡索总生物碱(TA)中延胡索乙素(TET)在大鼠体内的药理学及肠吸收的影响,结果表明白芷有效组分可增加TA中TET的吸收,提高TET的生物利用度^[12]。表明中药有效组分配伍后可通过影响药代动力学环节而发挥增效作用。还有人从减毒机制研究了有效组分配伍的作用。如:乌头碱与甘草酸以1:2配伍时,甘草酸能降低乌头碱所致神经细胞毒性。大黄素高质量浓度(1 mg/L)与大黄素中质量浓度(0.3 g/L)和1 g/L乌头碱配伍后,可降低细胞膜的脂质过氧化损伤程度,同时大黄素能够减轻乌头碱对Cajal间质细胞溶酶体膜的损伤。

1.2 基于方剂药效的的中药有效组(成)分配伍模式 这种研究模式是以传统中药或复方的药理作用为依据,根据中药或复方中药物所含的主要有效组(成)分和药理效应,针对某一有效病证,选择有效的中药有效组(成)分进行配伍研究,目的是在有效中药复方的基础上,进一步研究成分比较清楚、适应性强、毒副作用低的有效组(成)分配伍药物。如黄芩苷、淫羊藿苷和黄芪甲苷是治疗变应性鼻炎有效方剂复方别敏片中的有效成分,当四种有效组分按一定比例配伍时,对变应性鼻炎小鼠的抑制作用最为明显,并可调节Th1、Th2型细胞因子的失衡^[13]。气血并治方是防治动脉粥样硬化的有效复方,该方中芍药苷和总黄酮配伍(重量比1:2)时,可抑制氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的血管内皮细胞损伤和血管平滑肌细胞(VSMC)增殖,抑制血小板源性生长因子BB(PDGF-BB)和血小板源性生长因子 α 受体(PDGFR- α)表达的增强,提示气血并治方防治AS的作用可能与方中有效组分芍药苷和总黄酮配伍有关^[14]。复方黄黛片是由雄黄、青黛、丹参、太子

参组成的治疗急性早幼粒细胞性白血病(APL) 的复方。研究发现, 在 APL 小鼠模型, 单独应用雄黄的有效成分硫化砷可延长其生存期, 而硫化砷、丹参有效成分丹参酮和青黛有效成分靛玉红三药联合的效应显著强于单用或两药联合应用。在白血病细胞模型, 硫化砷、丹参酮和靛玉红单用可在一定程度引起白血病细胞分化, 而三药合用可使白血病细胞分化成熟。三药合用可显著增强由硫化砷引起的对早幼粒白血病基因 RAR (PML—RAR) 异型癌蛋白的降解破坏, 因此是“祛邪”的作用, 硫化砷是君药。在药物作用下, 促进细胞分化的基因表达明显增高, 抑制细胞分化的基因显著降低, 丹参酮起重要作用是臣药。促进细胞周期的蛋白明显得到抑制, 而抑制细胞周期的蛋白显著增多, 其中靛玉红发挥重要作用是佐药。同时发现, 丹参酮与靛玉红通过增加负责运输硫化砷的水甘油通道蛋白 9 的含量, 促进了硫化砷进入细胞, 因此二者均起到“使药”的作用。该方各组分的联合应用, 产生了协同效应^[15]。黄芩苷和栀子苷是中药清开灵注射液的主要有效组分, 将黄芩苷和栀子苷以 1.7:20 配伍 (TLQN 注射液), 给大鼠内毒素所致的感染性脑水肿模型静脉注射, 结果发现, TLQN 可降低模型大鼠体温, 减少脑组织含水量 and 伊文斯蓝漏出量, 改善脑组织神经元、胶质细胞损伤, 降低血清炎性细胞因子水平^[16]。采用全细胞膜片钳技术研究了参附汤人参有效组分人参皂苷 Re、Rg₁、Rb₁ 和附子有效组分乌头原碱及其配伍对大鼠心肌细胞 L 型钙通道的影响, 结果表明, 人参皂苷 Rg₁、Re 抑制 L 型钙通道, 而乌头原碱对 L 型钙通道电流有不可逆的增强作用, 人参皂苷 Rg₁、Re 配伍对 L 型钙通道电流的抑制作用增强, 乌头原碱配伍后对人参皂苷 Rg₁、Re 的 L 型钙通道电流的抑制作用无明显影响^[17]。祛痰化痰方是抗非酒精性脂肪肝的有效中药复方, 白术多糖、栀子苷和绿原酸是其有效组分, 有人研究了三者组成的有效组分复方 (BZL 方) 对高脂诱导的小鼠单纯性脂肪肝 (NAFL)、脂肪性肝炎 (NASH) 的作用, 结果表明, 高脂喂养 8 周后, 肝脏病理表现为 NAFL, 肝组织三酰甘油 (TG) 显著升高, BZL 方可显著改善肝脏病理和肝组织 TG。高脂喂养 16 周后, 肝脏病理主要为 NASH, 肝组织 TG、血清 ALT 显著升高, BZL 方对血清 ALT、肝组织 TG 及肝脏病理变化均有显著改善作用。提示 BZL 方能有效防治高脂诱导的 NAFL 和 NASH^[18]。探讨了葛根苓连汤有效组分葛根异黄酮与酒蒸黄连生物碱组分配伍“止消渴”的药效作用。

结果发现, 葛根苓连汤有效组分能降低不同糖尿病小鼠模型的空腹血糖 (FBG) 和糖化血红蛋白 (GHb) 含量, 升高血浆胰岛素含量, 提高胰岛素敏感指数, 同时能降低血清胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG) 的含量。葛根异黄酮与酒蒸黄连生物碱组分配伍具有明显改善糖脂代谢紊乱, 改善胰岛素抵抗的作用^[19]。李雪梅等以抗肝纤维化中药“扶正化痰胶囊”中有效组分 (虫草多糖、丹参酚酸 B 盐、苦杏仁苷和绞股蓝总皂苷) 为研究对象, 利用均匀设计和回归分析发现在两种肝纤维化动物模型中, 皆表现为虫草多糖、苦杏仁苷和绞股蓝总皂苷 3 种有效组分配伍效果最佳, 筛选出的两种配伍比例疗效明显, 与扶正化痰胶囊原方相当, 再次添加被筛选的丹参酚酸 B 盐后疗效下降^[20]。

2 中药有效组(成)分配伍研究存在的问题及对策

2.1 中医药理论指导不够, 忽视了方剂配伍理论的指导 当前一些中药有效组(成)分配伍的研究, 只是将两个或多个药物的有效组(成)分进行简单的配伍研究, 忽视了中医治法和方剂配伍理论的指导作用, 也未体现方剂配伍的君、臣、佐、使关系和中药的特点特色。药物效应的药理机制指导不够。按照药理学理论和实践, 当两个药物效应相同但作用机制不同时, 二者联合应用可起到协同增效的作用。当药物效应相同且作用机制相同时, 二者合用多是相加作用。因此, 我们在考虑联合用药时, 应当要注重将药物效应相同但作用机制不同的药物联合应用, 这样才有利于复杂疾病的治疗。因此, 我们提出了在方剂配伍理论和药理机制指导下的中药有效组(成)分配伍研究思路, 强调加强方剂配伍理论和药理机制对中药有效组(成)分配伍研究的指导^[21]。我们在此研究模式指导下, 开展了抗缺血性脑损伤中药有效组分配伍的研究。脑缺血性损伤的病理机制十分复杂, 单一靶点的治疗不能阻断多个病理环节导致的脑缺血后神经损伤。中医药具有多环节、多靶点的作用特点, 因此, 采用中医药方法防治缺血性脑血管病具有较大的优势。大量临床研究表明, 缺血性脑血管病的基本病机是气虚血瘀, 益气活血法为其基本治则。黄芪为中医补气良药, 其心脑血管效应的主要药效物质是皂苷类和黄酮类成分。三七具有活血的作用, 其主要有效成分是皂苷类有效成分。黄芪和三七配伍具有益气活血的功效, 能很好地针对缺血性脑血管病的基本病机。而且, 黄芪和三七的有效组分既可作用于脑缺血病理机制的相同病理环节, 又可作用于不同病理环节, 因而, 二者

配伍可以发挥协同增效的作用。为此,我们对黄芪和三七的有效组(成)分配伍抗缺血性脑损伤的作用进行了研究,目的是寻找二者配伍抗脑缺血的有效成分及其协同增效的配伍方式。首先,我们开展了黄芪总皂苷(AST)和三七总皂苷(PNS)配伍抗缺血性脑损伤作用的研究。在小鼠全脑缺血再灌注损伤模型,当 AST100 + PNS115 mg/kg 剂量配伍时,可显著提高脑缺血后神经细胞存活率,二者配伍具有协同增效作用。进一步研究表明,二者配伍后可抑制缺血后脑组织 MMP-9 蛋白表达,上调 TIMP-1 蛋白表达,对血脑屏障的保护呈增效作用^[22]。二者配伍可抑制脑缺血后氧化应激损伤,具有协同作用^[23],对缺血脑组织 ATP、ADP 等能量物质的降低具有抑制作用^[24]。二者配伍后可协同抑制脑缺血后神经细胞凋亡,其抗神经细胞凋亡的作用与其增强对凋亡的线粒体途径的抑制作用有关^[25]。从而证明了 AST 和 PNS 配伍具有协同抗缺血性脑损伤的作用。在此基础上,我们进一步对黄芪和三七的主要有效成分配伍抗缺血性脑损伤的作用进行了研究。由于 AST 中的主要有效成分为黄芪甲苷(AST IV),PNS 的主要有效成分是人参皂苷 R_{g1}、人参皂苷 R_{b1} 和三七皂苷 R1,因此,我们研究了四种主要有效成分配伍的抗脑缺血作用。采用正交实验方法证明,四种有效成分配伍可提高缺血脑组织中抗氧化物活性,增强抗氧化应激损伤,改善脑组织能量代谢^[26],并确定了 4 种有效成分的有效配伍剂量。四种有效成分配伍的作用机制与以下环节有关:1) 抗氧化应激损伤:在脑缺血再灌注早期(缺血 20 min 再灌注 1 h)和脑缺血 20 min 再灌注 24 h,四种有效成分配伍可提高脑组织抗氧化物活性,增强抗氧化应激损伤^[27],增加神经细胞存活率,抑制氧化应激产物 MDA 和 NO 的产生,提高抗氧化物 SOD 和 GSH 的含量,并促进 Nrf-2 的核转位,促进下游抗氧化基因 HO-1 表达。提示其抗氧化应激损伤与 Nrf-2/HO-1 信号途径的活化有关^[28]。2) 促进脑缺血后脑组织能量代谢:黄芪和三七的四种主要有效成分配伍可增加缺血脑组织中能量物质 ATP、ADP、AMP 的含量,提高脑组织葡萄糖转运蛋白 3 (GLUT3) 表达,从而促进了脑组织对能量物质的利用,增强脑组织对缺血缺氧的耐受性^[29]。3) 抗炎损伤:四种有效成分配伍能增强对脑缺血再灌注后脑组织炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、ICAM-1 表达的抑制作用,减轻炎性反应对脑组织的损伤,其作用与抑制 I κ B 磷酸化和 NF- κ B 核转位,从而抑制炎性因子表达、减轻脑组织

炎症反应有关^[30]。4) 抗神经细胞凋亡:四种有效成分配伍可增强对脑缺血再灌注后脑组织神经细胞凋亡的抑制作用,其作用与其抑制 JAK1/STAT1、JNK1/2 信号通路活化和调节内质网应激有关^[30]。这就证明了这种研究模式具有较好的应用价值。

2.2 对经典方剂的有效组分配伍研究有待加强 目前的研究比较重视验方的研究而忽视对经典方剂的研究。经典方剂是中医药经过几千年实践证实有效的复方,以这些有效的复方为依据进行有效组(成)分及其配伍的研究,针对经典方剂的适应病证,可以从中找到作用明确的有效组分,这样可以避免研究的盲目性,降低方剂配伍研究的难度,提高利用方剂有效组分防治病证的疗效。

2.3 加强中药有效组分配伍的方法学研究 中药药效的物质基础不是一种有效单体,而是多种成分的有效组合。中药配伍的意义在于通过由特定活性物质群介导的多靶点、多途径整合作用发挥方证对应的综合效应。中药有效组分也是通过多成分作用于多途径、多靶点整合作用的结果。因此,传统的从单一靶点、单一途径去研究和发现中药有效组分配伍作用的方法往往就显得不太合适。近年来广大研究人员对中药有效组分配伍研究的方法学进行了研究,如:采用高通量活性组分筛选,不仅加快了中药活性成分的发现也最大程度地保留了可能的中药活性组分;采用定量药理学实验设计方法进行组分配伍的优化,不仅能够解决配伍和配比问题,也能进一步发现不同组分在组方中的地位和贡献,目前较常用的方法有均匀设计、因果关系发现设计、基线等比增减设计、极性分段筛选设计、药对协同效应设计以及实验设计(ED)-非线性建模(NM)-多目标优化(MO)的 ED-MN-MO 三联法等方法;基于药理网络的多组分整合作用研究模式,利用网络药理学和分子对接技术快速筛选出中药有效组分和作用靶点而构建药物作用网络,然后进行实验验证,对阐明中药多组分多靶点的作用方式研究提供了重要的方法;基于组合药靶发现的多组分整合作用研究模式,根据复杂疾病的多靶标,选择不同的药物进行干预,可以加强药物对疾病的抑制作用。这些方法的出现对进一步规范中药有效组分配伍的研究无疑是重要的方法。但中药有效组分配伍是多组分、多靶点、多效应形式,现有的方法还不能充分地说明中药有效组分的非线性、多成分、多靶点整合调节作用的特点。因此,一方面要加强这些方法在中药有效组分研究中的应用,另一方面,要进一步根据中药有效组分配

伍的特点,开展多学科协作,整合多学科方法,寻找适合中药有效组分配伍研究的模式和方法。这必将促进基于多靶标的中药有效组分及其配伍研究的发展,推动当前的中药多组分整合作用研究,深入理解中药多组分整合作用的作用机制。

参考文献

- [1] 王阶,郭丽丽,王永炎. 中药方剂有效成(组)分配伍研究[J]. 中国中药杂志,2006,31(1):5-7.
- [2] 朱心红,沈群,高天明. 中药成分组合效应假说及实验研究[J]. 中草药,2004,35(2):122-124.
- [3] Zheng M, Qu L, Lou Y. Effects of ocafiin combined with Panax notoginseng saponins on ischemia reperfusion-induced cognitive impairments related with oxidative stress and CA1 of hippocampal neurons in rat[J]. *Phytother Res*,2008,22(5):597-604.
- [4] 张洵,张恩户. 丹参酮 II A 与丹皮酚配伍对大鼠脑缺血的保护作用[J]. 中国医院药学杂志,2013,33(6):458-460.
- [5] 董贤慧,高维娟,孔卫娜,等. 淫羊藿、黄芪、葛根有效组分复方对阿尔采末病转基因动物模型的学习记忆能力及病理学影响[J]. 中国药理学通报,2014,30(12):1769-1773.
- [6] 张建永,晏仁义,王岚,等. 丹参山楂有效组分配伍抗动脉粥样硬化的实验研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(12):1987-1991.
- [7] 杨雷,毛秉豫,徐国昌,等. 黄芪和丹参提取物配伍对大鼠心肌梗死后心肌组织病理变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):175-179.
- [8] 杨金果,李运伦,周洪雷. 钩藤和莱菔子生物碱抗高血压血管内皮细胞损伤效应[J]. 中成药,2013,35(5):889-893.
- [9] 焦华琛,李运伦,姜月华,等. 钩藤总生物碱和芥子碱硫酸盐组分配伍对血管内皮细胞的变化作用和机制[J]. 中国动脉硬化杂志,2013,21(5):397-403.
- [10] 龚婉,肖扬,张萌,等. 丹参总酚酸及三七总皂苷配伍对缺氧复氧损伤心肌细胞的保护作用研究[J]. 中国中药杂志,2013,38(7):1046-1051.
- [11] Yang XN, Wang YJ, Liu YS, et al. Pharmacokinetics of salvianolic acids after intravenous injection, with and without Panax quinquefolium protopanaxadiol saponins, in rats[J]. *J Ethnopharmacol*,2008,117(3):408-414.
- [12] 梁新丽,廖正根,王光发,等. 白芷提取物与延胡索总碱配伍对延胡索乙素在大鼠体内药代动力学的影响[J]. 药理学学报,2009,44(6):645-650.
- [13] 弓唯一,张新民,沈自尹,等. 复方别敏中黄芩苷、淫羊藿苷和黄芪甲苷配伍比例的优化[J]. 中西医结合学报,2010,8(6):541-547.
- [14] 嵇波,耿萍,刘剑刚,等. 气血并治方有效组分配伍对平滑肌细胞增殖和血小板源生长因子及其受体基因表达的影响[J]. 中西医结合学报,2006,4(1):30-34.
- [15] Wang L, Zhou GB, Liu P, et al. Dissection of mechanisms of Chinese medicinal form ula Realgr-Indigo naturalis as an effective treatment for promyelocytic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2008,105(12):4826-4831.
- [16] 姚明江,刘建勋,张鹏,等. 清热解毒中药有效组分配伍对内毒素致大鼠感染性脑水肿的保护作用[J]. 世界中医药,2013,8(10):1129-1131.
- [17] 杨勇,任长虹,孟红旭,等. 参附汤有效组分配伍对离体大鼠心肌细胞 L 型钙通道的影响[J]. 中草药,2014,45,(24):3594-3598.
- [18] 黄甫,彭景华,李晓飞,等. 有效组分复方 BZL 对高脂饮食诱导小鼠非酒精性脂肪肝的干预作用[J]. 中华中医药杂志,2015,30(3):713-717.
- [19] 李佳川,顾健,谭睿. 葛根苓连汤有效组分“止消渴”药效作用研究[J]. 中药材,2012,35(7):1132-1135.
- [20] 李雪梅,胡义扬,段小华,等. 基于均匀设计的抗肝纤维化中药有效组分配伍研究[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(1):58-63.
- [21] 邓常清,黄小平. 基于方剂配伍理论和药理机制的中药有效组(成)分配伍研究思路[J]. 湖南中医药大学学报,2011,31(11):3-6.
- [22] 黄小平,谭华,陈北阳,等. 黄芪总苷和三七总皂苷对脑缺血再灌注后 MMP-9 和 TIMP-1 表达的影响[J]. 中国中药杂志,2010,35(16):2187-2191.
- [23] 谭华,黄小平,邓常清. 黄芪总苷和三七皂苷配伍对小鼠缺血再灌注脑组织氧化应激的影响[J]. 中西医结合学报,2010,8(5):448-452.
- [24] 黄小平,谭华,刘文龙,等. 黄芪总苷和三七总皂苷配伍对脑缺血再灌注脑组织能量障碍的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2012,32(7):19-22.
- [25] Huang XP, Tan H, Chen BY, et al. Combination of total astragalus extract and total Panax notoginseng saponins strengthened the protective effects on brain damage through improving energy metabolism and inhibiting apoptosis after cerebral ischemia-reperfusion in mice[J]. *Chin J Integr Med*,2015,24(3):1-5
- [26] 黄小平,王蓓,邱咏园,等. 黄芪甲苷、人参皂苷 R_{g1}、R_{b1} 和三七皂苷 R₁ 抗小鼠脑缺血再灌注氧化应激损伤和促进能量代谢的配伍研究[J]. 湖南中医药大学学报,2014,34(7):5-11.
- [27] 邱咏园,唐映红,王蓓,等. 黄芪和三七四种有效成分配伍对小鼠脑缺血再灌注早期抗氧化应激物质活性的影响[J]. 中华中医药杂志,2014,29(6):1940-1943.
- [28] Huang XP, Qiu YY, Wang B, et al. Effects of Astragaloside IV combined with the active components of Panax notoginseng on oxidative stress injury and nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway after cerebral ischemiareperfusion in mice[J]. *Phcog Mag*,2014,10(40):402-409.
- [29] Huang XP, Ding H, Wang B, et al. Effects of the main active components combinations of Astragalus and Panax notoginseng on energy metabolism in brain tissue after cerebral ischemia-reperfusion in mice[J]. *Phcog Mag*,2015,11(44):732-739.
- [30] Huang XP, Ding H, Lu JD, et al. Effects of the combination of the main active components of Astragalus and Panax notoginseng on inflammation and apoptosis of nerve cell after cerebral ischemia-reperfusion[J]. *Am J Chin Med*,2015,18(10):1-20.